

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/03657 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 7/06**, 7/42, 7/48 (74) **Gemeinsamer Vertreter: NEUDECKER, Birgit**; Gottfried-Kellerstr. 10, D-34233 Fuldatal-Rothwesten (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE00/01636** (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LT, LU, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Mai 2000 (19.05.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (30) Angaben zur Priorität: 199 32 197.3 9. Juli 1999 (09.07.1999) DE
- Veröffentlicht:**  
— Mit internationalem Recherchenbericht.
- (71) Anmelder und  
(72) **Erfinder: NEUDECKER, Birgit** [DE/DE]; Gottfried-Kellerstr. 10, D-34233 Fuldatal-Rothwesten (DE). **WIELAND, Eberhard** [DE/DE]; Stumpfe Eiche 60, D-37077 Göttingen (DE). **DIEDRICH, Falko** [DE/DE]; Am Hang 16, D-34260 Kaufungen (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*



**WO 01/03657 A1**

(54) **Title:** TOPICALLY APPLIED IDEBENONE-CONTAINING AGENT WITH PROTECTIVE AND REGENERATIVE EFFECT

(54) **Bezeichnung:** TOPISCH ANZUWENDENDEN MITTEL MIT SCHÜTZENDER UND REGENERATIVER WIRKUNG, DIE IDEBENON ENTHALTEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of 6-(10-hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinol or its reduced form and/or the derivative thereof in regenerative and protective topical preparations.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung beschreibt die Verwendung von 6-(10-Hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinol bzw. seiner reduzierten Form und/oder ihrer Derivate in regenerativ und schützend wirkenden topischen Zubereitungen.

## TOPISCH ANZUWENDENDEN MITTEL MIT SCHÜTZENDER UND REGENERATIVER WIRKUNG, DIE IDEBENON ENTHALTEN

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und topische dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an Idebenon und/oder seinen Derivaten. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische Zubereitungen mit einem wirksamen Schutz vor schädlichen Oxidationsprozessen in der Haut, aber auch zum Schutze kosmetischer Zubereitungen selbst, bzw. zum Schutz der Bestandteile kosmetischer Zubereitungen vor schädlichen Oxidationsprozessen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an Idebenon und/oder seinen Derivaten, die über eine Unterstützung der Zellatmung oder Stabilisierung der Mitochondrienmembranen die Regeneration und Vitalität von Hautzellen fördern.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Antioxidantien, und hier bevorzugt solche, welche in hautpflegenden kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen eingesetzt werden. Insbesondere betrifft die Erfindung auch kosmetische und dermatologische Zubereitungen, solche Antioxidantien in Kombination mit Idebenon und/oder seine Derivate enthaltend. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Prophylaxe und Behandlung kosmetischer und dermatologischer Hautveränderungen wie z. B. der Hautalterung, und hier insbesondere der durch oxidative oder degenerative Prozesse hervorgerufenen Hautalterung.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung auch kosmetische und topische dermatologische Zubereitungen, in denen Idebenon und seine Derivate zusammen mit Glykosaminoglykanen und ihren Salzen, insbesondere Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von 1 bis 1000000 und ihren Salzen, oder Hyaluronidase-Inhibitoren wie z.B. Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor eingesetzt werden. Zusätzlich betrifft die vorliegende Erfindung auch kosmetische und dermatologische Zubereitungen, in denen Idebenon und/oder seine Derivate mit Glykosaminoglykanen und/oder ihren Salzen, insbesondere Hyaluronsäure mit einem Molekulargewicht von 1 bis 1000000 und ihren Salzen oder Hyaluronidase-Inhibitoren wie z. B. Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor verestert werden.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur Prophylaxe erythematöser, entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen, insbesondere Dermatosen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Wirkstoffkombinationen und Zubereitungen, die zur Prophylaxe und Behandlung der lichtempfindlichen Haut, insbesondere der Photodermatosen, dienen.

Die schädigende Wirkung des ultravioletten Teils der Sonnenstrahlung auf die Haut ist allgemein bekannt.

Während Strahlen mit einer Wellenlänge, die kleiner als 290 nm ist (der sogenannte UVC-Bereich), von der Ozonschicht in der Erdatmosphäre absorbiert werden, verursachen Strahlen im Bereich zwischen 290 nm und 320 nm, dem sogenannten UVB-Bereich, ein Erythem, einen einfachen Sonnenbrand oder sogar mehr oder weniger starke Verbrennungen.

Als ein Maximum der Erythemwirksamkeit des Sonnenlichtes wird der engere Bereich um 308 nm angegeben. Zum Schutz gegen UVB-Strahlung sind zahlreiche Verbindungen bekannt bei denen es sich um Derivate des 3-Benzylidencampfers, der 4-Aminobenzoessäure, der Zimtsäure, der Salicylsäure, des Benzophenons sowie auch des 2-Phenylbenzimidazols handelt.

Auch für den Bereich zwischen etwa 320 nm und etwa 400 nm, des sogenannten UVA-Bereich, ist es wichtig, Filtersubstanzen zur Verfügung zu haben, da dessen Strahlen Reaktionen bei lichtempfindlicher Haut hervorrufen können. Es ist erwiesen, daß UVA-Strahlung zu einer Schädigung der elastischen und kollagenen Fasern des Bindegewebes führt, was die Haut vorzeitig altern läßt, und daß sie als Ursache zahlreicher phototoxischer und photoallergischer Reaktionen zu sehen ist. Der schädigende Einfluß der UVB-Strahlung kann durch UVA-Strahlung verstärkt werden. Es ist weiterhin erwiesen, daß durch UVA- und UVB-Strahlung ein Verbrauch lipophiler Antioxidantien, z. B. alpha-Tocopherol, in der Haut ausgelöst wird (Thiele et al., J Invest Dermatol 110, S. 756ff (1998)).

Zum Schutz gegen die Strahlen des UVA-Bereichs wurden daher gewisse Derivate des Dibenzoylemethans verwendet, deren Photostabilität (Int. J. Cosm. Science 10, 53 (1988)) nicht in ausreichendem Maße gegeben ist. Die UV-Strahlung kann aber auch zu photochemischen Reaktionen führen, wobei dann die photochemischen Reaktionsprodukte in den Hautmetabolismus eingreifen.

Vorwiegend handelt es sich bei solchen photochemischen Reaktionsprodukten um radikalische Verbindungen, beispielsweise Hydroxyradikale. Auch undefinierte radikalische Photoprodukte, welche in der Haut selbst entstehen, können aufgrund ihrer hohen Reaktivität unkontrollierte Folgereaktionen auslösen. Aber auch Singulett-Sauerstoff, ein nichtradikalischer angeregter Zustand des Sauerstoffmoleküls kann bei UV-Bestrahlung auftreten, ebenso kurzlebige Epoxide und viele andere. Singulett-Sauerstoff beispielsweise zeichnet sich gegenüber dem normalerweise vorliegenden Triplett-Sauerstoff (radikalischer Grundzustand) durch gesteigerte Reaktivität aus. Allerdings existieren auch angeregte, reaktive (radikalische) Triplett-zustände des Sauerstoffmoleküls. Weiterhin kommt es zum Auftreten von Lipidperoxydationsprodukten wie z. B. Hydroperoxiden und Aldehyden, wobei erstere ihrerseits radikalische Kettenreaktionen auslösen können und denen insgesamt cytotoxische Eigenschaften zugeschrieben werden müssen (Michiels and Remacle, Toxicology, 66, 225ff (1990)).

Ferner zählt UV-Strahlung zur ionisierenden Strahlung. Es besteht also das Risiko, daß auch ionische Spezies bei UV-Exposition entstehen, welche dann ihrerseits oxidativ in die biochemischen Prozesse einzugreifen vermögen.

Um diesen Reaktionen vorzubeugen, können den kosmetischen bzw. dermatologischen Formulierungen zusätzliche Antioxidantien und/oder Radikalfänger einverleibt werden.

Es ist bereits vorgeschlagen worden, Vitamin E, eine Substanz mit bekannter antioxidativer Wirkung in Lichtschutzformulierungen einzusetzen, dennoch bleibt auch hier die erzielte Wirkung weit hinter der erhofften zurück. Insbesondere ist hierbei die Entstehung prooxidativer Abbauprodukte des Tocopherols zu erwähnen, die bei Einsatz von Idebenon und/oder seiner Derivate nicht auftreten, bzw. bei Kombination von Tocopherol und Idebenon und/oder seinen Derivaten zuverlässig abgefangen werden können.

In eigenen Vorversuchen wurde Idebenon im Makrophagen-LDL-Oxidationssystem als Antioxidans vergleichend zu alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Coenzym Q-10 und Glutathion eingesetzt. Dieses System eignet sich zur Simulation einer zellvermittelten, durch Lipoxygenase induzierten Oxidation von Lipiden wie sie z. B. infolge UV-Strahlung auftritt. Zur Bestimmung der antioxidativen Wirkung der einzelnen Substanzen wurde die im Zeitverlauf nach 8 bzw. 24 Stunden auftretende Menge an primären Abbauprodukten der Lipidperoxydation, den Lipidhydroperoxiden, mittels einer HPLC-Chemiluminiszenzmethode (E. Wieland et al., Fresenius J Anal Chem, 343, 62-63 (1992)) bestimmt. Trotz

- erheblich geringerer Konzentration von Idebenon im Ansatz (10  $\mu\text{mol/l}$ ) zeigte sich eine gegenüber Ascorbinsäure (50  $\mu\text{mol/l}$ ),  $\alpha$ -Tocopherol (100 $\mu\text{mol/l}$ ) und Glutathion (50  $\mu\text{mol/l}$ ) deutlich stärkere antioxidative Wirkung. Dies zeigte sich insbesondere bei Kombination der übrigen Antioxidantien mit Tocopherol. Nur Idebenon war hier in der Lage, den nach 24 Stunden auftretenden prooxidativen Effekt von
- 5 Tocopherol-Oxidationsprodukten zuverlässig abzufangen (s. Tabelle 1). Insbesondere Ascorbinsäure, die bei bereits Tocopherol enthaltenden kosmetischen und topischen dermatologischen Zubereitungen gelegentlich hinzugefügt wird, zeigte in dieser Kombination im Zeitverlauf nur eine deutlich geringere antioxidative Wirkung. Die in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Werte beziehen sich auf nmol gemessener Lipidhydroperoxide pro mg LDL-Protein.

10

Tabelle 1

<b>Oxidationssystem (Bezugswerte)</b>				
<b>Zeit (Std.)</b>	<b>Mk ohne Zusatz</b>	<b>Mk + LDL (A)</b>	<b>A + 100 <math>\mu\text{mol/l}</math> <math>\alpha</math>-Tocopherol (B)</b>	<b>LDL ohne Zusatz</b>
8	1,1	53,3	32,8	33,1
24	0	184,8	198,0	35,3

Tabelle 2

15

<b>Oxidationssystem (A) (+ 1 Antioxidans)</b>					
<b>Zeit (Std.)</b>	<b>A + 100 <math>\mu\text{mol/l}</math> <math>\alpha</math>-Tocopherol</b>	<b>A + 10 <math>\mu\text{mol/l}</math> Idebenon</b>	<b>A + 50 <math>\mu\text{mol/l}</math> Ascorbinsäure</b>	<b>A + 50 <math>\mu\text{mol/l}</math> Glutathion</b>	<b>A + 10 <math>\mu\text{mol/l}</math> Coenzym Q-10</b>
8	32,8	0	0	51,7	69
24	198,0	0	1,7	119,0	115,8

Tabelle 3

<b>Oxidationssystem (B) (+ 1 weiteres Antioxidans)</b>				
<b>Zeit (Std.)</b>	<b>B + 10 <math>\mu\text{mol/l}</math> Idebenon</b>	<b>B + 50 <math>\mu\text{mol/l}</math> Ascorbinsäure</b>	<b>B + 50 <math>\mu\text{mol/l}</math> Glutathion</b>	<b>B + 10 <math>\mu\text{mol/l}</math> Coenzym Q-10</b>
8	1,9	1,7	23,3	26,8
24	2,6	25,3	129,8	143,7

20

Auch andere Untersuchungen belegten, daß Idebenon und/oder seine Derivate einen Schutz gegen den Verlust von  $\alpha$ -Tocopherol und Coenzym Q-10 im Gewebe unter prooxidativen Bedingungen darstellt (Schütz et al., Clin Biochem 30, 619 ff (1997)).

Aufgabe der Erfindung war es auch, kosmetische und dermatologische Zubereitungen sowie Lichtschutzformulierungen zu schaffen, die zur Prophylaxe und Behandlung lichtempfindlicher Haut, insbesondere Photodermatosen, bevorzugt PLD, dienen.

- Weitere Bezeichnungen für die polymorphe Lichtdermatose sind PLD, PLE, Mallorca-Akne und eine  
5 Vielzahl von weiteren Bezeichnungen, wie sie in der Literatur (z. B. A. Voelckel et al., Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten (1989), 156, S. 2), angegeben sind.

Erythematöse Hauterscheinungen treten auch als Begleiterscheinungen bei gewissen Hauterkrankungen oder -unregelmäßigkeiten auf. Beispielsweise ist der typische Hautausschlag beim Erscheinungsbild der Akne regelmäßig mehr oder weniger stark gerötet.

- 10 Hauptsächlich werden Antioxidantien als Schutzsubstanzen gegen den Verderb der sie enthaltenden Zubereitungen verwendet. Dennoch ist bekannt, daß auch in der menschlichen und tierischen Haut unerwünschte Oxidationsprozesse auftreten können. Solche Prozesse spielen eine wesentliche Rolle bei der Hautalterung.

- Im Aufsatz "Skin Diseases Associated with Oxidative Injury" in "Oxidative Stress in Dermatology", S.  
15 323 ff. (Marcel Decker Inc., New York, Basel, Hong Kong, Herausgeber: Jürgen Fuchs, Frankfurt, und Lester Packer, Berkeley/Californien), werden oxidative Schäden der Haut und ihre näheren Ursachen aufgeführt.

- Antioxidantien sind Substanzen, welche Oxidationsprozesse verhindern bzw. welche die Autoxidation ungesättigte Verbindungen enthaltender Fette verhindern. Antioxidantien, welche auch auf dem Gebiete der  
20 Kosmetik und der Pharmazie Verwendung finden, sind beispielsweise alpha-Tocopherol insbesondere in Form des alpha-Tocopherylacetats, Sesamol, Gallensäurederivate, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol.

Auch aus dem Grunde, solchen Reaktionen vorzubeugen, können kosmetischen Formulierungen zusätzlich Antioxidantien und/oder Radikalfänger einverleibt werden.

- 25 Zwar sind einige Antioxidantien und Radikalfänger bekannt. So ist bereits in den US-Patentschriften 4,144,325 und 4,248,861 sowie aus zahlreichen anderen Dokumenten vorgeschlagen worden, Vitamin E, eine Substanz mit bekannter antioxidativer Wirkung in Lichtschutzformulierungen einzusetzen, dennoch bleibt auch hier die erzielte Wirkung weit hinter der erhofften zurück.

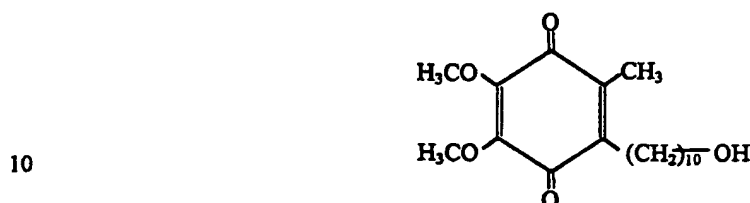
- Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen.  
30 Insbesondere sollten Wirkstoffe bzw. Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur Verfügung gestellt werden, bei deren Verwendung die Schädigung der Haut durch oxidativen Einfluß zumindest gemindert, wenn nicht gänzlich verhindert werden können und die zusätzlich eine regenerierende und vitalisierende Wirkung auf alternde, beanspruchte oder geschädigte Haut durch Unterstützung der Zellatmung, Stabilisation von Mitochondrienmembranen und antiapoptotischen Eigenschaften zeigen.

- 35 Insbesondere sollten Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur kosmetischen und dermatologischen Behandlung und/oder Prophylaxe erythematöser, entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen, insbesondere Dermatosen, aber auch des Erscheinungsbildes des "Stingings" zur Verfügung gestellt werden.

- Es war indes überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß die Verwendung von  
40 Idebenon und/oder seinen Derivaten als Antioxidans und/oder als Radikalfänger mit den zusätzlichen

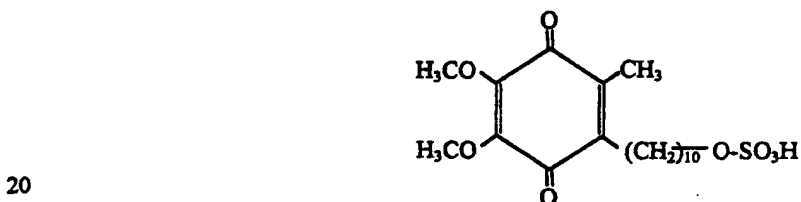
Funktionen als Stabilisator von Mitochondrienmembranen, Stimulator der Zellatmung und antiapoptotisches Agens in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen kann.

Idebenon (6-(10-Hydroxydecyl)-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon) ist durch folgende  
5 Strukturformel gekennzeichnet:



Beispiel eines hydrophilen Idebenonesters (eigene Synthese):

15



Zur Synthese des Idebenonesters (Idebenonsulfonsäure) wurde Idebenon mit PyridinSO<sub>3</sub> zur Reaktion gebracht und die Reaktion anschließend mit 1N Salzsäure gestoppt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit Äthylacetat wurde die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand  
25 wurde in Wasser gelöst und unlösliche Produkte abzentrifugiert. Der so gewonnene hydrophile Idebenonester eignet sich hervorragend zur erfindungsgemäßen Anwendung in wässrigen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen.

Die Schriften DE 3,049,039, EP 0,788,793 (13.08.1997), US 4,436,753, US 5,059,627, US 5,916,925 und WO 9,907,355(z.Bsp.) beschreiben zwar orale, parenterale oder perkutane Zubereitungen mit einem  
30 Gehalt an Idebenon oder seinen Derivaten zur Behandlung der Demenz, von Durchblutungsstörungen oder zur Induktion eines neuronalen Wachstumsfaktors. Die Schrift JP 1,279,818 beschreibt die Verwendung von Idebenon und seinen Derivaten in verschiedenen Zubereitungen zur Färbung von Haaren. Idebenon zeigte bei oraler Verabreichung keine toxischen Effekte (Barkworth et al., Arzneim.-Forsch/Drug Res. 35 (II), 11, pp 1704 ff (1985)).

35 Kein Hinweis ist diesen Schriften aber zu entnehmen, welcher in die Richtung der vorliegenden Erfindung weisen könnte.

Es war für den Fachmann daher nicht vorauszusehen, daß das erfindungsgemäß verwendete Idebenon und seine Derivate bzw. kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, diese enthaltend

40 - besser als Antioxidans wirken

- besser als Radikalfänger wirken
- besser die Schädigung von Lipiden, DNS und Proteinen verhindern
- besser gegen die Hautalterung und Faltenbildung wirken
- besser die Haut gegen Photoreaktionen schützen
- 5 - besser entzündlichen Reaktionen vorbeugen
- besser Regenerationsprozesse der Haut in Gang setzen würde

als die Wirkstoffe und Zubereitungen des Standes der Technik. Ferner war nicht vor auszusehen gewesen, daß das Idebenon und seine Derivate in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen höhere Stabilität  
10 aufweisen als vergleichbare Wirkstoffe, beispielsweise als Vitamin C oder Vitamin E.

Erfindungsgemäß ist daher die Verwendung von Idebenon und/oder seiner Derivate, wie z. B. der Idebenonsulfonsäure. Erfindungsgemäß ist natürlich auch die Verwendung anderer Derivate des Idebenons.

Erfindungsgemäß sind ebenfalls die Verwendung von Idebenon und/oder seinen Derivaten als Antioxidans sowie seine Verwendung zur Bekämpfung und/oder Prophylaxe der durch oxidative  
15 Beanspruchung hervorgerufenen Hautalterung und entzündlicher Reaktionen. Ebenfalls erfindungsgemäß ist hierbei die Verwendung von Idebenon und/oder seinen Derivaten als Antioxidans zur Stabilisierung von kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen, die als Zusatz entweder Vitamin A und/oder seine Derivate (z. B. all-E-Retinsäure, 9-Z-Retinsäure, 13-Z-Retinsäure, Retinal, Retinylester), Vitamin B und/oder seine Derivate, Vitamin C und/oder seine Derivate und Vitamin E und/oder seine Derivate (z. B. Alpha-  
20 Tocopherolacetat) einzeln oder in Kombination enthalten. Hierbei bezieht sich die stabilisierende Wirkung sowohl auf Geruch und Farbe als auch insbesondere auf den Wirkstoffgehalt der Zubereitung.

Ferner ist daher auch erfindungsgemäß die Verwendung von Idebenon und seinen Derivaten als Mittel zur Unterstützung der Zellatmung und Stabilisierung von Mitochondrienmembranen mit zusätzlich antiapoptotischer Wirkung bei Hautzellen sowie seine Verwendung zur Regeneration und Revitalisierung  
25 alternder, beanspruchter oder geschädigter Haut.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut und als Schminkprodukt in der dekorativen Kosmetik dienen. Sie enthalten bevorzugt 0,0001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,05 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1-2,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, an  
30 Idebenon und/oder seinen Derivaten.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z. B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder  
35 Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Idebenon und/oder seine Derivate in verkapselter Form darzureichen, z. B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z. B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrices oder liposomal verkapselt.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, Idebenon und/oder seine Derivate, hier insbesondere das Sulfat des Idebenons, in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut einzufügen.

Als vorteilhafte Verkörperung der vorliegenden Erfindung wird daher auch die Verwendung von  
5 Idebenon zum Schutze der Haut vor oxidativer Beanspruchung angesehen, insbesondere diese Verwendung des Idebenons in Waschformulierungen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe,  
10 Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösemittel oder Silikonderivate.

Insbesondere können Idebenon und seine Derivate erfindungsgemäß auch mit anderen Antioxidantien  
15 und/oder Radikalfängern kombiniert werden.

Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate,  
20 Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. alpha-Carotin, beta-Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, gamma-Linoleyl-, Cholesteryl- und  
25 Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen, verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis µmol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. alpha-Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), alpha-  
30 Hydroxysäuren (z. B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure, Mandelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. gamma-Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-  
35 A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakarzensäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolin, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker,  
40 Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.



Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,0001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 Gew.-% bis 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

5 Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die zusätzlichen Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,0001 - 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die zusätzlichen Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,0001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

10 Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

15

- Mineralöle, Mineralwachse;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- 20 - Alkylbenzoate;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

25 Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und  
30 gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie  
35 synthetische, halbsynthetische, und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren  
40 einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können

beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoleicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Oktamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z. B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, jeweils einzeln oder in Kombination.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

- 5 Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel für
- 10 die Haut dienen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z. B.:

- 15
- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzyliden-campher;
  - 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;

20

  - Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
  - Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomentylester;
  - Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

25

  - Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester, -2,4,6-Triänilino(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filter sind z. B.:

- 30
- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
  - Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

35

  - Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornyliden-methyl)benzolsulfon-säure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze sowie das 1,4-di(2-oxo-10-Sulfo-3-bornylidenmethyl)-Benzol und dessen Salze (die entsprechenden 10-Sulfatoverbindungen, beispielsweise das entsprechende Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salz), auch als Benzol-1,4-di(2-oxo-1-bornylidenmethyl)-10-Sulfonsäure bezeichnet.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination des Idebenons und/oder seiner Derivate mit mindestens einem UVB-Filter als Antioxidans bzw. die Verwendung einer Kombination des  
5 Idebenons und/oder seiner Derivate mit mindestens einem UVB-Filter als Antioxidans in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Es kann auch von Vorteil sein, Idebenon und/oder seine Derivate mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-  
10 methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination von Idebenon und/oder seiner Derivate mit mindestens einem UVA-Filter als Antioxidans bzw. die Verwendung einer Kombination der  
15 erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mit mindestens einem UVA-Filter als Antioxidans in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination aus Idebenon und/oder seiner Derivate mit mindestens einem UVA-Filter und mindestens einem UVB-Filter als Antioxidans bzw. die Verwendung einer Kombination aus Idebenon und/oder seiner Derivate mit mindestens einem UVA-Filter  
20 und mindestens einem UVB-Filter als Antioxidans in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an Idebenon und/oder seinen Derivaten können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutz der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks,  
25 Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Auch diese Kombinationen von UVA-Filter und Pigment bzw. Zubereitungen, die diese Kombination enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

30 Kosmetische Zubereitungen, die ein Hautreinigungsmittel oder Shampooierungsmittel darstellen, enthalten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz, oder auch Gemische aus solchen Substanzen, Idebenon und/oder seine Derivate im wäßrigen Medium und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz bzw. die Gemische aus diesen Substanzen können in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 50 Gew.-%  
35 % in dem Shampooierungsmittel vorliegen.

Diese kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch Aerosole mit den üblicherweise dafür verwendeten Hilfsmitteln darstellen.

Erfindungsgemäße wäßrige kosmetische Reinigungsmittel oder für die wäßrige Reinigung bestimmte wasserarme oder wasserfreie Reinigungsmittelkonzentrate können anionische, nichtionische und/oder  
40 amphotere Tenside enthalten, beispielsweise

- herkömmliche Seifen, z. B. Fettsäuresalze des Natriums
- Alkylsulfate, Alkylethersulfate, Alkan- und Alkylbenzolsulfonate
- Sulfoacetate
- 5 - Sulfbetaine
- Sarcosinate
- Amidosulfbetaine
- Sulfosuccinate
- Sulfobernsteinsäurehalbester
- 10 - Alkylethercarboxylate
- Eiweiß-Fettsäure-Kondensate
- Alkylbetaine und Amidobetaine
- Fettsäurealkanolamide
- Polyglycolether-Derivate.

15

Kosmetische Zubereitungen, die kosmetische Reinigungszubereitungen für die Haut darstellen, können in flüssiger oder fester Form vorliegen. Sie enthalten neben Idebenon und/oder seinen Derivaten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz oder Gemische daraus, gewünschtenfalls einen oder mehrere Elektrolyten und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür  
20 verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz kann in einer Konzentration zwischen 0,001 und 99,999 Gew.-% in den Reinigungszubereitungen vorliegen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Kosmetische Zubereitungen die ein Shampooierungsmittel darstellen, enthalten neben einem wirksamen Gehalt an Idebenon und/oder seinen Derivaten vorzugsweise eine anionische, nicht-anionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz oder Gemische daraus, gegebenenfalls einen erfindungsgemäßen  
25 Elektrolyten und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz kann in einer Konzentration zwischen 0,001 Gew.-% und 99,999 Gew.-% in dem Shampooierungsmittel vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten außer den vorgenannten Tensiden Wasser und gegebenenfalls die in der Kosmetik üblichen Zusatzstoffe, beispielsweise Parfüm, Verdicker, Farbstoffe,  
30 Desodorantien, antimikrobielle Stoffe, rückfettende Agentica, Komplexierungs- und Sequestrierungsagentien, Perlglanzagentien, Pflanzenextrakte, Vitamine und oder deren Derivate, Wirkstoffe und dergleichen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch ein kosmetisches Verfahren zum Schutze der Haut und der Haare vor oxidativen bzw. photooxidativen Prozessen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein kosmetisches  
35 Mittel, welches eine wirksame Konzentration an Idebenon und/oder seinen Derivaten enthält, in ausreichender Menge auf die Haut oder Haare aufbringt.

Ebenso umfaßt die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zum Schutze kosmetischer oder dermatologischer Zubereitungen gegen Oxidation oder Photooxidation, wobei diese Zubereitungen z. B. Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haare darstellen, insbesondere Haarlacke,  
40 Shampooierungsmittel, ferner Schminkprodukte wie z. B. Nagellacke, Lippenstifte, Teintgrundlagen,

Wasch- und Duschzubereitungen, Cremes zur Behandlung oder Pflege der Haut oder um sämtliche anderen kosmetischen Zubereitungen handelt, deren Bestandteile Stabilitätsprobleme aufgrund von Oxidation bzw Photooxidation bei der Lagerung mit sich bringen können, dadurch gekennzeichnet, daß die kosmetischen Zubereitungen einen wirksamen Gehalt an Idebenon und/oder seinen Derivaten aufweisen.

- 5 Vorzugsweise beträgt die Menge an Idebenon und/oder seinen Derivaten in diesen Zubereitungen 0,0001 - 30 Gew.-%, bevorzugt 0,05 - 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 2,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen kosmetischen Mittel, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise erfindungsgemäße

- 10 Wirkstoffkombinationen in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen einarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentangaben sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

15

#### Beispiel 1 O/W Lotion

		Gew.-%
20	Paraffinöl (DAB 9)	8,00
	Petrolatum	4,00
	Octylmethoxycinnamat	5,00
	Isopropylpalmitat	3,00
	Glycerin	3,00
25	Cetylstearylalkohol	2,00
	Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
	PEG-40 Rizinusöl	0,50
	Natriumcetylstearylsulfat	0,50
	Idebenon	0,50
30	Hyaluronat	0,50
	Natrium Carbomer	0,40
	Alpha-Tocopherol	0,20
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

35

40

Beispiel 2  
O/W Creme

5		Gew.-%
	Paraffinöl (DAB 9)	7,00
	Avocadoöl	4,00
	Natriumlactat	3,00
10	Glycerin	3,00
	Glycerylmonostearat	2,00
	Titandioxid	1,00
	Idebenon	0,50
	Hyaluronat	0,50
15	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

Beispiel 3  
W/O Creme

20		Gew.-%
	Paraffinöl (DAB 9)	10,00
	Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,00
25	Buxus Chinensis	5,00
	Avocadoöl	4,00
	PEG-40 hydriertes Rizinusöl	4,00
	1,2 Propylenglykol	3,00
	Vaseline	3,00
30	Idebenonsulfonat	1,00
	Alpha-Tocopherolacetat	1,00
	Retinol 10 CM	1,00
	Parabene	0,50
	Idebenon	0,50
35	Hyaluronat	0,50
	Alpha-Tocopherol	0,50
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

**Beispiel 4**  
**Lippenpflegestift**

		Gew.-%
5	Petrolatum	40,00
	Ceresin	8,00
	Hydriertes Rizinusöl	4,00
	Bienenwachs	4,00
	Carnaubawachs	2,00
10	Idebenon	0,50
	$\beta$ -Carotin	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Paraffinöl	ad 100,00

15

**Beispiel 5**  
**Lippenpflegestift**

		Gew.-%
	Petrolatum	40,00
20	Isopropylanolat	10,00
	Bienenwachs, gebleicht	9,00
	Acetyliertes Lanolin	4,00
	Carnaubawachs	4,00
	Glycerin	3,00
25	Idebenon	0,50
	Alpha-Tocopherolacetat	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Paraffinöl	ad 100,00

30

**Beispiel 6**  
**Haarwasser**

		Gew.-%
	Ethanol	40,00
35	Idebenon	0,50
	Alpha-Tocopherolacetat	0,50
	PEG-40 hydriertes Rizinusöl	0,20
	Disopropyladipat	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
40	Wasser	ad 100,00



**Beispiel 7**  
**Liposomenhaltiges Gel**

		Gew.-%
5	Lecithin	6,00
	Sorbitol	3,00
	Hydrolysiertes Kollagen	2,00
	Xanthan Gummi	1,40
	Natriumcitrat	0,50
10	Natrium PCA	0,50
	Idebenon	0,50
	Glycin	0,20
	Harnstoff	0,20
	Alpha-Tocopherol	0,20
15	Biotin	0,08
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

**Beispiel 8**  
**Sonnenschutzemulsion**

		Gew.-%
	Octylmethoxycinnamat	5,00
	Rizinusöl	4,00
25	Glycerin	3,00
	Octylstearat	3,00
	Laurylmethicon Copolyol	2,00
	Cyclomethicone	2,00
	Cetylstearylalkohol	1,80
30	Na <sub>3</sub> HEDTA	1,50
	Glycerollanolat	1,00
	Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
	Idebenon	0,50
	PEG-40 hydriertes Rizinusöl	0,30
35	Natrium Cetylstearylsulfat	0,30
	Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
	Alpha-Tocopherol	0,20
	Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
40	Wasser	ad 100,00

**Beispiel 9**  
**Sonnenschutzemulsion**

		Gew.-%
5	Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	6,00
	Octylmethoxycinnamat	5,00
	Butylmethoxydibenzoylmethan	4,00
	PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00
	Paraffinöl (DAB9)	2,00
10	Cyclomethicone	2,00
	Idebenon	0,50
	Alpha-Tocopherolacetat	0,50
	Na <sub>3</sub> HEDTA	0,50
	Cetyldimethicon Copolyol	0,20
15	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

**Beispiel 10**  
**Sonnenschutzemulsion**

20		Gew.-%
	Octylmethoxycinnamat	4,00
	Rizinusöl	4,00
	Octylstearat	3,00
25	Glycerin	3,00
	Cyclomethicone	2,00
	Laurylmethicon Copolyol	2,00
	Cetylstearylalkohol	1,70
	Na <sub>3</sub> HEDTA	1,50
30	Glycerollanolat	1,00
	Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
	Alpha-Tocopherolacetat	1,00
	Idebenon	0,50
	PEG-40 hydriertes Rizinusöl	0,40
35	Natrium Cetylstearylsulfat	0,30
	Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
	Hydroxypropylmethylcellulose	0,30
	Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
40	Wasser	ad 100,00

## Beispiel 11

## Gel

		Gew.-%
5	Triethanolamin	3,00
	Carbopol 934 P	2,00
	Hydrolisiertes Kollagen	2,00
	Glycerin	2,00
	Natrium PCA	0,50
10	Idebenon	0,50
	Alpha-Tocopherolacetat	0,20
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Wasser	ad 100,00

15

## Beispiel 12

## Sprayformulierung

		Gew.-%
20	Ethanol	30,00
	Idebenon	0,50
	Alpha-Tocopherolacetat	0,10
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
	Propan/Butan 25/75	ad 100,00

25

Patentansprüche

1. Verwendung von Idebenon und/oder seinen Derivaten in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Derivat des Idebenons als hydrophiler Ester vorliegt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Derivat des Idebenons als Sulfonsäureester vorliegt.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Veresterung des Idebenons oder seiner Derivate mit Hyaluronsäure und/oder ihren Derivaten vorliegt.
5. Verwendung nach Anspruch 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate als Antioxidans und/oder Radikalfänger in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen wirken.
6. Verwendung nach Anspruch 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate als Stabilisator von Vitamin A und/oder seiner Derivate, Vitamin B und/oder seiner Derivate, Vitamin C und/oder seiner Derivate und Vitamin E und/oder seiner Derivate wirken.
7. Verwendung nach Anspruch 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate als Stabilisator der Hyaluronsäure und/oder ihrer Derivate wirken.
8. Verwendung nach Anspruch 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate als Stabilisator von Hautzellmembranen, hier insbesondere von Mitochondrienmembranen, wirken.
9. Verwendung nach Anspruch 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate die Zellatmung der Hautzellen unterstützen, und damit als Förderer der Hautzellregeneration wirken.
10. Verwendung nach Anspruch 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate in ihren antiapoptotischen Eigenschaften schützend bei Hautschädigungen wirken.
11. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Hyaluronsäure und/oder ihre Derivate in einem Molekulargewicht von 1 - 1000000 in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen vorliegen.
12. Verwendung nach Anspruch 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate in einem wirksamen Gehalt in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen vorliegen.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate zur lokalen topischen *Prophylaxe* von beschleunigter Hautalterung, Faltenbildung und Hautschädigungen durch UV-Strahlen in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen eingesetzt wird.
14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß Idebenon und/oder seine Derivate zur lokalen topischen *Therapie* von beschleunigter Hautalterung, Faltenbildung und Hautschädigungen durch UV-Strahlen in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen eingesetzt wird.

15. Verwendung nach Anspruch 1 - 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Idebenon und/oder seine Derivate in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,0001 – 30 Gew.-%, bevorzugt 0,05 – 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 – 2,0 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, vorliegt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/01636

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7    A61K7/06    A61K7/42    A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7    A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 047 (C-0682), 29 January 1990 (1990-01-29) & JP 01 279818 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 10 November 1989 (1989-11-10) cited in the application abstract	1, 15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30 July 1999 (1999-07-30) & JP 11 116470 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 27 April 1999 (1999-04-27) abstract	1
--- -/-- ---		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*A* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29 September 2000</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10/10/2000</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Voyiazoglou, D</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Jona'l Application No

PCT/DE 00/01636

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI  Week 199219  Derwent Publications Ltd., London, GB;  AN 1992-157308  XP002148788  "External adhesive drug - contg. base  agent of fatty acids, animal and plant  fats and oils, polyhydric alcohol, and  analgesics, antial drugs, etc."  &amp; JP 04 099719 A (RIDO CHEMICAL),  31 March 1992 (1992-03-31)  abstract</p>	1
A	<p>WO 94 20068 A (UNIV YALE)  15 September 1994 (1994-09-15)  claims 1,4</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 01279818 A	10-11-1989	JP 2062485 C JP 7096488 B	24-06-1996 18-10-1995
JP 11116470 A	27-04-1999	AU 8562998 A WO 9907355 A	01-03-1999 18-02-1999
JP 4099719 A	31-03-1992	NONE	
WO 9420068 A	15-09-1994	AU 673518 B AU 3798193 A BR 9307824 A EP 0688204 A	14-11-1996 26-09-1994 14-11-1995 27-12-1995



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr. Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 00/01636

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/06 A61K7/42 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 047 (C-0682), 29. Januar 1990 (1990-01-29) & JP 01 279818 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 10. November 1989 (1989-11-10) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30. Juli 1999 (1999-07-30) & JP 11 116470 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 27. April 1999 (1999-04-27) Zusammenfassung	1
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Voyiazoglou, D

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Joneses Altkennzeichen

PCT/DE 00/01636

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI  Week 199219  Derwent Publications Ltd., London, GB;  AN 1992-157308  XP002148788  "External adhesive drug - contg. base  agent of fatty acids, animal and plant  fats and oils, polyhydric alcohol, and  analgesics, antial drugs, etc."  &amp; JP 04 099719 A (RIDO CHEMICAL),  31. März 1992 (1992-03-31)  Zusammenfassung</p>	1
A	<p>WO 94 20068 A (UNIV YALE)  15. September 1994 (1994-09-15)  Ansprüche 1,4</p>	1

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Klass. Aktenzeichen

**PCT/DE 00/01636**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 01279818 A	10-11-1989	JP 2062485 C JP 7096488 B	24-06-1996 18-10-1995
JP 11116470 A	27-04-1999	AU 8562998 A WO 9907355 A	01-03-1999 18-02-1999
JP 4099719 A	31-03-1992	KEINE	
WO 9420068 A	15-09-1994	AU 673518 B AU 3798193 A BR 9307824 A EP 0688204 A	14-11-1996 26-09-1994 14-11-1995 27-12-1995